

Folkhälsoinstitutets arbetsgrupps utredning om pneumokockvaccinering av barn

Folkhälsoinstitutets publikationer **B** 39/2008



Kansanterveyslaitos
Folkhälsoinstitutet
National Public Health Institute

Folkhälsoinstitutets publikationer
Publications of the National Public Health Institute

B39 / 2008

FOLKHÄLSOINSTITUTETS ARBETSGRUPPS UTREDNING OM PNEUMOKOCKVACCINERING AV BARN

2.5.2008

Folkhälsoinstitutet
KTL-National Public Health Institute, Finland
Helsinki 2008

Folkhälsoinstitutets publikationer B39 / 2008

Copyright National Public Health Institute

Julkaisija-Utgivare-Publisher

Kansanterveyslaitos (KTL)

Mannerheimintie 166

00300 Helsinki

Puh. vaihde (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

Folkhälsoinstitutet

Mannerheimvägen 166

00300 Helsingfors

Tel. växel (09) 474 41, telefax (09) 4744 8408

National Public Health Institute

Mannerheimintie 166

FIN-00300 Helsinki, Finland

Telephone +358 9 474 41, telefax +358 9 4744 8408

<http://www.ktl.fi>

ISBN (print)

ISBN 978-951-740-912-4 (pdf)

ISSN 0359-3576

<http://www.ktl.fi/portal/2920>

Kannen kuva - omslagsbild - cover graphic:

Hanna Nohynek

SAMMANFATTNING

Folkhälsoinstitutet tillsatte den 22 januari 2007 en arbetsgrupp med uppgift att göra en bedömning om alla barn bör ges pneumokockkonjugatvaccin som en del av det allmänna vaccinationsprogrammet.

Arbetsgruppen har kartlagt sjukdomsbördan av pneumokocker för barn och vuxna samt sammanställt information om skyddseffekten och säkerheten hos tillgängliga vacciner. Arbetsgruppen har även låtit utföra en kostnadseffektanalys.

Bland finländska barn under 5 år orsakar pneumokocker årligen cirka 100 fall av sjukhusvårdskrävande invasiva infektioner, däribland 4 fall av svår meningit. Därtill orsakar bakterien tiotusentals fall av mellanöroninflammation samt tusentals fall av bihåleinflammation och lunginflammation. Bland vuxna och bland barn över 5 år orsakar pneumokockbakterien varje år 590 fall av invasiva infektioner (däribland 20 fall av meningit) och antas dessutom orsaka 10 % av de cirka 20 000 specialistsjukvårdskrävande fallen av lunginflammation.

För närvarande finns det tillgång till ett intramuskulärt vaccin (PCV7) som innehåller de 7 vanligaste av pneumokockbakteriens 91 serotyper. Cirka 75 % av alla invasiva pneumokockinfektioner orsakas för närvarande av sådana serotyper mot vilka PCV7-vaccinet ger skydd.

Vaccinets skyddseffekt hos barn är enligt litteraturen 89 % mot invasiva sjukdomar, 25 % mot radiologiskt verifierade lunginflammationer och 6 % mot alla typer av mellanöroninflammation. I Förenta staterna har man konstaterat att vaccinet minskar förekomsten av pneumokockinfektioner också i den ovaccinerade befolkningen. Detta beror sannolikt på minskat svalgbararskap bland vaccinerade barn, vilket innebär att ovaccinerade barn och vuxna som är i kontakt med vaccinerade barn inte blir smittade. I Förenta staterna har vaccineringen av barn konstaterats förebygga cirka en tredjedel av alla invasiva pneumokockinfektioner i den vuxna befolkningen.

På basis av sitt utredningsarbete har arbetsgruppen kommit fram till slutsatsen att det är förnuftigt att införa pneumokockkonjugatvaccinering i det allmänna vaccinationsprogrammet och att vaccineringen skulle ha en betydande positiv effekt på såväl barns som vuxnas hälsa.

Genom att ta in PCV7-vaccinet i det allmänna barnvaccinationsprogrammet skulle man väsentligt kunna minska behovet av sjukhusvård på grund av pneumokockinfektioner, liksom användningen av andra sjukvårdstjänster och arbetsfrånvaron bland småbarnsföräldrar. Genom pneumokockvaccinering beräknas man årligen kunna förebygga i genomsnitt 1 dödsfall bland barn och cirka 25 dödsfall i den vuxna befolkningen. Effekten inom den ovaccinerade vuxenbefolkningen baserar sig på den indirekta flockimmunitet som vaccinationerna ger upphov till. Den enda önskade effekt som observerats vid storskalig vaccinering är en liten ökning av förekomsten av obstruktiv luftrörskatarr av övergående art bland vaccinerade småbarn. Inte ens i omfattande effekt- och säkerhetsstudier har man konstaterat några betydande biverkningar av vaccinet. Enligt dagens kunskapsläge skulle det ur befolkningssynpunkt vara förnuftigt att vaccinera barn med det nya pneumokockvaccinet, eftersom detta troligen skulle minska förekomsten av pneumokocksjukdomar i hela befolkningen.

Det är svårt att bedöma hur länge vaccinet ger ett optimalt skydd på befolkningsnivå. I en del länder som infört PCV7-vaccinering har man inom vissa regioner konstaterat en liten ökning i förekomsten av sådana serotyper som inte ingår i vaccinet.

Den kostnadseffektanalys som utförts vid Folkhälsoinstitutet visar att kostnaderna står i ett rimligt förhållande till den nytta som kan uppnås med en vaccinering, då åtgärden ses ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och då även flockimmuniteten beaktas. Ur samhällets perspektiv skulle en investering i detta vaccinationsprogram återbetala sig nästan helt och hållet.

Arbetsgruppen för utredning av pneumokockvaccinering av barn föreslår att konjugatvaccin mot pneumokocker tas in i det allmänna vaccinationsprogrammet för barn.

Arbetsgruppens medlemmar

Harri Saxén, Duodecim, ordförande
 Pekka Honkanen, Kemi-Tornion alueen kehittämiskeskus r.y.
 Tuula Kannas, Helsingfors hälsovårdscentral
 Irma Koivula, Kuopio universitetssjukhus, infektionsenheten
 Krista Korhonen, Härkätien terveyskeskus
 Ville Peltola, Åbo universitetscentralsjukhus, Barnkliniken
 Matti Uhari, Uleåborgs universitet, Barnkliniken
 Hanna Nohynek, Folkhälsoinstitutet, sekreterare
 Pekka Nuorti, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA
 Heini Salo, Folkhälsoinstitutet, hälsoekonom

Följande personer har av arbetsgruppen kallats att medverka som utomstående experter:

Peter Klemets, Folkhälsoinstitutet
 Helena Käyhty, Folkhälsoinstitutet
 Jukka Ollgren, Folkhälsoinstitutet
 Petri Tiihonen, Folkhälsoinstitutet

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING

1 RAPPORTENS BAKGRUND OCH ARBETSGRUPPENS UPPDRAG

2 ARBETSGRUPPENS ARBETE

3 EPIDEMIOLOGIN FÖR PNEUMOKOCKINFEKTIONER I FINLAND

3.1 Invasiva infektioner

3.2 Serotypsfördelningen av invasiva pneumokocker

3.3 Lunginflammation

3.4 Akut mellanöroninflammation

3.5 Antimikrobiell resistens

3.6 Sjukhusrelaterade pneumokockinfektioner

4 TILLGÄNGLIGA OCH UNDER UTVECKLING VARANDE PNEUMOKOCKKONJUGATVACCINER OCH DERAS EGENSKAPER

4.1 Beskrivning av preparaten

4.2 Pneumokockkonjugatvaccinernas immunogenitet

4.3 Rekommenderat antal doser

4.4 Pneumokockkonjugatvaccinernas säkerhet

5 SKYDDSEFFEKTEN AV PNEUMOKOCKKONJUGATVACCINER VID KLINISKA PRÖVNINGAR

5.1 Skyddseffekten av PCV-vaccin mot invasiva pneumokocksjukdomar

5.2 Skyddseffekten av PCV mot lunginflammation

5.3 Skyddseffekten av PCV-vaccin mot akut mellanöroninflammation

5.4 Skyddseffekten mot svalgbärarskap

5.5 Vaccineffekten i riskgrupper

6 EVIDENS OM EFFEKTEN AV ANVÄNDNING AV KONJUGATVACCIN MOT PNEUMOKOCKER INOM RAMEN FÖR NATIONELLA VACCINATIONSPROGRAM

6.1 Direkt skyddseffekt

6.2 Flockimmunitet

6.3 Serotypsskifte

6.4 Vaccineringens inverkan på pneumokockernas känslighet för antimikrobiella läkemedel

7 VACCINATIONSPROGRAMMETS KOSTNADSEFFEKTIVITET

7.1 Resultat

7.1.1 Sjukdomsbördan och kostnaderna för pneumokocksjukdomar i en situation utan vaccinationsprogram

7.1.2 Resultaten av grundanalysen

7.1.3 Sammanfattning

8 ARBETSGRUPPENS SLUTSATSER OCH REKOMMENDATIONER

9 LITTERATUR

10 BILAGOR

BILAGA 1. UPPGIFTER OM TJÄNSTEBETECKNING OCH BINDNINGAR FÖR MEDLEMMARNA I ARBETSGRUPPEN FÖR UTREDNING AV PNEUMOKOCKVACCINERING AV BARN

BILAGA 2. EVIDENSGRADERING FÖR ANVÄNDNING I SAMBAND MED VACCINATIONSREKOMMENDATIONER

BILAGA 3. LÄNDER DÄR PCV7 HAR TAGITS IN I DET ALLMÄNNA BARNVACCINATIONSPROGRAMMET

1 Rapportens bakgrund och arbetsgruppens uppdrag

Det första och tills vidare enda pneumokockkonjugatvaccinet (PCV) fick försäljningstillstånd inom EU-området i början av år 2001. Folkhälsoinstitutet (KTL) hade redan år 2000 i förväg tillsatt en arbetsgrupp med uppgift att uppdatera rekommendationen om användning av pneumokockvacciner och utreda förutsättningarna för att ta in PCV i det allmänna vaccinationsprogrammet. Arbetsgruppen konstaterade i sin slutrapport att allmän PCV-vaccinering av små barn skulle vara motiverat ur ett folkhälsoperspektiv (Nuorti m.fl. 2002). PCV-vaccinets pris var dock påfallande högt jämfört med de vacciner som var i användning. Arbetsgruppen påpekade att kostnaderna för ett nytt vaccin inte enbart bör jämföras med kostnaderna för äldre vacciner, eftersom vaccineringsprogram traditionellt har gett avsevärda hälsofördelar och kostnadsbesparingar till minimala kostnader. Ett lämpligare jämförelseobjekt skulle vara hälsofrämjande interventioner i allmänhet. Arbetsgruppen framhöll vikten av att man vid fördelningen av ekonomiska resurser använder samma måttstock för bedömning av vaccinationsprogram som man använder för bedömning av andra hälsovårdsinterventioner. Den nationella vaccinationsexpertgruppen var av samma åsikt som pneumokockarbetsgruppen. Av kostnadsskäl togs PCV-vaccinet emellertid inte in i det allmänna vaccinationsprogrammet i samband med den omfattande ändring av det nationella vaccinationsprogrammet som genomfördes år 2005.

Sedan dess har det samlats betydligt mera evidens om PCV-vaccinets immunogenitet, antalet doser som behövs samt vaccinets effekter på befolkningsnivå. Speciellt har det visat sig att vaccinets indirekta effekt (den s.k. flockeffekten) är betydligt större än väntat (Anonym 2005), vilket innebär att den tidigare kostnadseffektanalysen (Salo m.fl. 2005) är föråldrad. I januari 2007 tillsatte Folkhälsoinstitutet en ny arbetsgrupp för att göra en bedömning om huruvida alla barn bör ges PCV som en del av det allmänna vaccinationsprogrammet. Utredningen ombads ge motiverade svar på följande frågor:

- 1) Kan vaccinering i stor skala väntas ge en folkhälsomässigt betydande minskning av sjukdomsincidensen, med beaktande av sjukdomens epidemiologi och svårighetsgrad samt vaccinets effekt?
- 2) Är vaccinet säkert på individnivå?
- 3) Är vaccinet säkert ur folkhälsosynpunkt? samt
- 4) Står den nytta som kan uppnås med hjälp av vaccinet i ett rimligt förhållande till den ekonomiska insats som krävs?

Arbetsgruppen ombads också ge en rekommendation om vaccinationstidtabellen och antalet vaccindoser, ifall arbetsgruppen skulle besluta rekommendera att vaccinet tas in i vaccinationsprogrammet för alla barn. Arbetsgruppen ombads också ta ställning till huruvida man i tillägg till eller i stället för att ge PCV till alla barn i en viss ålder borde vaccinera specifika riskgrupper inom ramen för det allmänna vaccinationsprogrammet, och vilka dessa riskgrupper i så fall skulle vara.

Till ordförande för arbetsgruppen kallades barninfektionsläkare Harri Saxén. Till sekreterare utsågs akademiforskare Hanna Nohynek och till medlemmar epidemiolog Pekka Nuorti och hälsoekonom Heini Salo. Till övriga medlemmar av gruppen kallades allmänläkare Pekka Honkanen, hälsovårdare Tuula Kannas, infektionsläkare Irma Koivula, hälsocentralläkare Krista Korhonen, barnläkare Ville Peltola och professorn i pediatrik, epidemiolog Matti Uuhari. Arbetsgruppen hörde forskningsprofessor Helena Käyhty och läkarforskare Peter Klemets i egenskap av utomstående experter.

2 Arbetsgruppens arbete

Arbetsgruppen sammanträdde 5 gånger under tiden 28 februari 2007 till 1 maj 2008. Arbetsgruppen inrättade ett elektroniskt arkiv där man samlade litteratur, promemorior och andra dokument av betydelse för gruppens arbete.

Arbetsgruppens medlemmar anmälde sina ekonomiska bindningar. I enlighet med transparensprincipen ombads medlemmarna anmäla även alla sådana bindningar som eventuellt skulle kunna påverka deras arbete med upprättandet av vaccinationsrekommendationen (Bilaga 1).

Arbetsgruppen använde sig av den evidensgradering som den föregående PCV-arbetsgruppen hade utvecklat för användning i samband med vaccinationsrekommendationer (Bilaga 2).

En systematisk litteraturöversikt genomfördes för att spåra de studier av PCV-vaccinets immunogenitet, säkerhet, skyddseffekt och effektivitet som hade publicerats efter utgivningen av den föregående arbetsgruppens rapport.

Arbetsgruppen kallade specialforskare Peter Klemets (Folkhälsoinstitutets avdelning för infektionsepidemiologi) och professor Helena Käyhty (chef för Folkhälsoinstitutets vaccinimmunologiska laboratorium) att medverka som sakkunniga. Inga andra sakkunniga kallades till särskild hörning.

Den ekonomiska analys som arbetsgruppen behövde som underlag för sitt arbete utfördes som tjänsteuppdrag vid Folkhälsoinstitutet. I den omfattande analysen har man beaktat både de direkta och de indirekta effekterna av ett PCV-program. Analysen utfördes av hälsoekonom

Heini Salo, med bistånd av forskare Petri Tiihonen och statistiker Jukka Ollgren. Vaccinavdelningens chef Terhi Kilpi och akademiforskare Hanna Nohynek har bistått med experthjälp i frågor gällande sjukdomsincidens och vaccineffekt.

Publicering av rekommendationerna

1. Uppdaterade rekommendationer på individnivå ges av Folkhälsoinstitutets vaccinationsexpertgrupp på Folkhälsoinstitutets webbplats

(www.ktl.fi/portal/svenska/publikationer/handbocker_och_bocker/vaccinatorens_handbok/andra_vacciner/pneumokockvacciner/) samt i Rokottajan käsikirja.

2. Artiklar i medicinska journaler

En ledare baserad på arbetsgruppens rapport har publicerats i tidskriften Duodecim (Saxén m.fl. 2008). En omfattande finskspråkig översikt över pneumokocksjukdomarnas epidemiologi samt olika PCV-vacciner och indikationer för deras användning är under arbete och kommer att publiceras i Finlands Läkartidning.

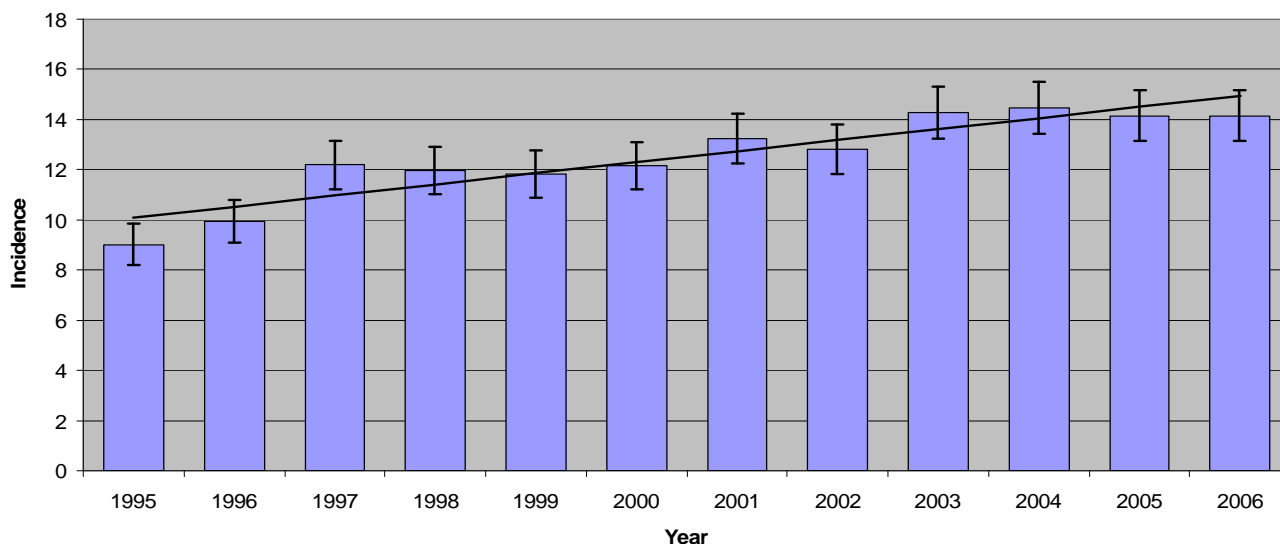
3 Epidemiologin för pneumokockinfektioner i Finland

3.1 Invasiva infektioner

Till det nationella registret över smittsamma sjukdomar anmäldes 2001–2007 årligen i genomsnitt 101 fall av invasiva pneumokockinfektioner som påvisats i blod- eller likvorodling hos barn under 5 år. Cirka två tredjedelar var bakteriemier utan observerbart fokus, 5–10 % var hjärnhinneinflammationer; i 15 % av fallen var sjukdomen förenad med pneumoni (Eskola m.fl. 1992). Sjukdomsincidensen är störst bland barn under 2 år (Registret över smittsamma sjukdomar 2007: 67 fall/100 000/år) och minskar därefter snabbt. Det verkliga antalet pneumokockbakteriemier hos barn är sannolikt betydligt större, eftersom det i vårt land är relativt ovanligt att man provtar barn med hög feber. Dessutom har barn som remitteras till sjukhusvård vanligen redan fått en antibiotikakur, vilket betyder att resultatet av en blododling är negativt. Som jämförelse kan nämnas att innan vaccineringarna inleddes i USA var den rapporterade incidensen av invasiva pneumokocksjukdomar bland vita barn i åldersgruppen under 2 år mer än tre gånger så hög som i Finland.

Under det senaste årtiondet har antalet rapporterade fall av invasiva pneumokockinfektioner ökat stadigt i Finland. År 2007 anmäldes 790 fall till det nationella registret för smittsamma sjukdomar (motsvarande en incidens på befolkningsnivå om 15/100 000/år). Bland barn under 5 år ökade incidensen av invasiva pneumokockinfektioner (fynd i blod och likvor) under åren

1995–2006 med cirka 50 % (25,6/100 000–38,4/100 000/år, incidenstrenden $p=0,004$, Poissonregression; figur 1). Jämfört med situationen i Förenta staterna har utvecklingen i Finland varit den motsatta: år 2006 var incidensen i Finland ungefär dubbelt så hög som incidensen i USA efter införandet av PCV-programmet (samtliga barn under 5 år).



Figur 1. Incidensen av invasiva pneumokocksjukdomar per 100 000 invånare enligt anmälningarna till det nationella registret över smittsamma sjukdomar under åren 1995–2006

Det är ovanligt att barn dör i pneumokocksjukdomar. Under 1980- och 1990-talen var den rapporterade letaliteten 1,3 % i Finland (Eskola m.fl. 1992). Under åren 1995–2002 dog sex barn i åldersgruppen under 2 år och två barn i åldersgruppen 2–4 år i invasiva pneumokockinfektioner i Finland (Klemets m.fl., opublicerad observation). Pneumokockmeningit leder till hörselskada hos ungefär en tredjedel av patienterna. Tre av de barn som avled hade meningit; samtliga avlidna barn var yngre än 2 år. Vissa grupper av barnpatienter har starkt förhöjd risk att insjukna i invasiva pneumokocksjukdomar. En förteckning över dessa grupper finns i tabell 1.

Tabell 1. Barn under 5 år som på grund av sjukdom har mycket stor risk att drabbas av pneumokockinfektioner eller komplikationer i samband med dessa (Vaccinatörens handbok)

Barn
- som saknar mjälte eller har nedsatt funktion av mjälten (t.ex. barn som lider av sicklecellsanemi)
- med hiv-infektion
- som har kronisk hjärt- eller lungsjukdom ¹ , diabetes mellitus ² , likvorfistel eller kokleaimplantat, samt
Andra immunsupprimerade barn ³

¹ Dock inte astma ensamt.

² Evidensen för högre risk för diabetiker att drabbas av pneumokocksjukdomar baserar sig på vuxenstudier. Frågan om en barndiabetiker ska vaccineras eller inte måste övervägas individuellt.

³ Denna grupp omfattar bl.a. personer med medfödda immunbristtillstånd, njursvikt, nefrotiskt syndrom samt sjukdomar som kräver behandling med cellhämmande medel (cancermediciner), kortikosteroider i stora doser eller strålbehandling, t.ex. generaliserade elakartade sjukdomar, leukemier, lymfom, Hodgkins sjukdom och patienter som genomgått organtransplantationer.

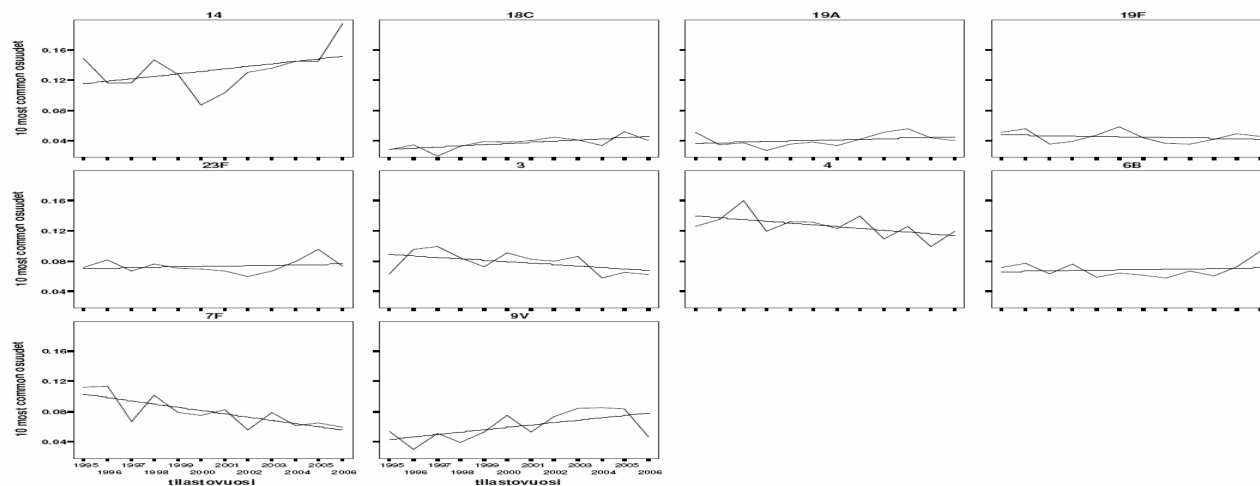
Bland de rapporter om fall av invasiva pneumokockinfektioner hos barn under 5 år som samlats in från laboratorier för klinisk mikrobiologi i Finland under perioden 1995–2002, utgjorde de fall där barnet hade någon känd riskfaktor endast 9,4 % (52/568): 6,6 % i gruppen barn under 2 år och 14,1 % i gruppen 2–4 år (Klemets m.fl. opublicerad observation).

Inom äldre befolkningsgrupper har det skett en kraftig ökning av incidensen. Bland personer i åldern 75 år och äldre är incidensen 29/100 000/år (Klemets m.fl., i tryck). Incidensen bland personer i åldern 65 år och äldre var 27/100 000 (2006) jämfört med 41,7/100 000 i USA 2002-2003. I Finland har trenden varit stigande under hela 2000-talet (Klemets m.fl. 2008). Dödligheten i invasiva pneumokocksjukdomar bland äldre personer och bland personer i arbetsaktiv ålder ligger mellan 10 och 40 % (Fine m.fl. 1996, Lexau m.fl. 2005, Tleyjeh m.fl. 2006). I vuxenbefolkningen står de invasiva sjukdomarna för en betydande del av den totala sjukdomsörden av pneumokocksjukdomar.

3.2 Serotypsfördelningen av invasiva pneumokocker

Serotypsfördelningen av invasiva pneumokocker i Finland har följts systematiskt sedan 1995 (Klemets, 2008). Fram till år 2006 hade totalt 7193 pneumokockstammar identifierats och typats. De vanligaste serotyperna i alla åldersgrupper 2006 var serotyperna 14, 4, 6B, 23F, 3, 7F, 9V och 19F, vilka tillsammans stod för 70 % av alla stammar. Serotyperna 3, 4, 7F och 9V förekom sällan hos barn under 5 år. Från 1995 till 2006 hade andelarna för serotyperna 14

och 9V ökat signifikant, medan andelarna för serotyperna 4 och 7F hade minskat. Andelarna för de övriga serotyperna var oförändrade, liksom även andelarna av de serotyper som var vanligast hos barn under 5 år, dvs. serotyperna 6B, 14, 19F, 23F, 18C och 19A (Nohynek m.fl. 2008; figur 2).



Figur 2. De vanligaste serotyperna som orsakar invasiva pneumokocksjukdomar. Utvecklingen i Finland 1995–2006. Panelens översta rad (från vänster till höger): serotyperna 14, 18C, 19A och 19F. Panelens mellersta rad: serotyperna 23F, 3, 4 och 6B. Panelens nedersta rad: serotyperna 7F och 9V.

Av de invasiva pneumokockstammar som under år 2006 isolerats ur prover från barn under 5 år hörde 82 % till serotyperna i vaccinet 7PCV, 84 % till serotyperna i vaccinet 10PCV och 94 % till serotyperna i vaccinet 13PCV.

Tabell 2. Olika pneumokockserotypers andel av alla invasiva pneumokockinfektioner som anmälts till registret över smittsamma sjukdomar 1995–2006, enligt åldersgrupp och vaccin-serotyp (7-, 10- respektive 13-valent* PCV-vaccin).

Åldersgrupp (år)	7-valent PCV Variationsvidd % Genomsnittlig %	10-valent PCV	13-valent PCV
< 2	47–82 70	55–84 75	78–96 91
Förändringens statistiska signifikans	NS	NS	NS
≥ 2	47–59 53	57–66 62	73–80 77
Förändringens statistiska signifikans.	.000	.03	NS

*serotypssammansättningen för olika PCV-preparat beskrivs närmare i tabell 3 i kapitel 4.1.

NS = icke statistiskt signifikant

3.3 Lunginflammation

Resultatet av blododling på prover från patienter med lunginflammation är sällan positivt. Den exakta incidensen av blododlingsnegativa pneumokockpneumonier är svår att fastställa på grund av bristen på känsliga och specifika diagnosmetoder. I en populationsbaserad finländsk studie som också omfattade antikroppsbestämning och antigendetektion beräknades att 28 % av alla pneumonier hos barn orsakas av pneumokocker (Heiskanen-Kosma m.fl. 1998). Enligt studien var den årliga incidensen av pneumokockpneumoni bland barn under 5 år 8,6 fall per 1 000 barn, vilket innebär att pneumokocker orsakar uppskattningsvis 2 500 lunginflammationer per år i denna åldersgrupp. Hälften av dessa fall beräknas kräva sjukhusvård. I svårare fall av lunginflammation är den andel som orsakas av pneumokocker uppenbarligen ännu större: i ett finländskt sjukhusmaterial över lunginflammation bland barn uppskattades 37 % av fallen ha orsakats av pneumokocker (Juven m.fl. 2000). I ett annat material, baserat på punktionsprover från lungröntgenverifierade alveolära infiltrat, konstaterades pneumokockinfektion hos cirka hälften av barnen (Vuori-Holopainen m.fl. 2002). Sjukdomsburden av lunginflammation ökar även i slutet av livsrytmen: den årliga incidensen av lunginflammation är 14,8 fall per 1 000 personer i åldersgruppen 60 år eller äldre (Koivula m.fl. 1994).

Man beräknar att det också i fråga om vuxna patienter är möjligt att genomföra en blodbakterieodling i bara 20 % av alla fall av pneumokockpneumoni. Samtidigt beräknas 70–90 % av alla invasiva pneumokocksjukdomar hos vuxna vara förenade med pneumoni.

Till de komplikationer som kan tillstöta i samband med lunginflammation hör lungsäcksempyem och lungabscess. Empyem och andra komplicerade lunginflammationer hos barn har blivit vanligare sedan början av 1990-talet i Förenta staterna, England och Spanien (Hardie m.fl. 1996, Byington m.fl. 2002, Eastham m.fl. 2004 och Obando m.fl. 2006). Den vanligaste orsaken till empyem är pneumokocker: i utländska material framför allt serotyperna 1 och 3. Incidensen av empyem bland patienter med lunginflammation på barnkliniken vid Åbo universitetscentralsjukhus (ÅUCS) ökade från 0,5 % till 3,3 % under perioden 1991–2006 (Lahti m.fl. 2007), medan det årliga antalet sjukhusvårdtillfällen på grund av okomplicerade lunginflammationer inte ökade under denna period. Hos 46 % av alla empyempatienter konstaterades pneumokocker i pleuravätskan.

Antalet lunginflammationsfall som behandlats vid hälsocentralerna är svårt att uppskatta, eftersom man i Finland inte har tillgång till ett nationellt hälsocentralsregister där hälsocentralbesöken skulle vara kodade efter besöksorsak. Det är också svårt att ställa en exakt diagnos vid lunginflammation. Enligt ett material som insamlats vid hälsocentralerna i Tusby och Kangasala varierade incidensen av lunginflammation per 1 000 barn i åldersgruppen under 5 år från 8,2 fall i Tusby till 10,1 fall i Kangasala. Man kan anta att en del av dessa fall i ett senare skede har överförts till den specialiserade sjukvården.

3.4 Akut mellanöroninflammation

Under de två första levnadsåren får ungefär 70 % av alla barn åtminstone en mellanöroninflammation och omkring 20 % får fyra eller ännu fler mellanöroninflammationer (Alho m.fl. 1991), av vilka 25–50 % orsakas av pneumokocker. Enligt FinOM-studien förekommer årligen cirka 130 000 fall av mellanöroninflammation bland barn under 2 år. I en randomiserad dubbelblindad studie (Eskola m.fl. 2001) uppgick incidensen av akut mellanöroninflammation i kontrollgruppen till 1,24 episoder per personår. Eftersom pneumokockbakterien orsakade 31 % av alla konstaterade episoder av mellanöroninflammation, betyder det att antalet pneumokockorsakade otiter bland barn under 2 år i Finland uppgår till cirka 40 000 per år.

Enligt MIKSTRA-studien var mellanöroninflammationernas andel av alla infektionsrelaterade hälsocentralsbesök ungefär 15 %. Andelen förändrades inte nämnvärt under åren 1998–2002

(Rautakorpi m.fl. 2006). Antalet operativa ingrepp för att avlägsna halsmandlarna har minskat under de senaste åren, men detta beror på ny behandlingspraxis och inte på en minskning av antalet otiter. Efter införandet av influensavaccinering för barn i åldern 6–35 månader inom ramen för det allmänna barnvaccinationsprogrammet hösten 2007 kan man vänta sig en ytterligare nedgång i incidensen av otiter (Salo m.fl. 2006, Heikkinen m.fl. 1991).

3.5 Antimikrobiell resistens

I Förenta staterna och Europa har behandlingen av pneumokockinfektioner, särskilt behandlingen av hjärnhinneinflammationer, försvårats på grund av ökad antimikrobiell resistens. I vissa områden har upp till 25–40 % av alla invasiva pneumokockstammar nedsatt känslighet för penicillin.

I Finland har situationen hittills varit relativt god med avseende på pneumokockbakteriens penicillinresistens. Av de 794 undersökta pneumokockstammar som gett upphov till invasiva sjukdomar och anmälts till det nationella registret över smittsamma sjukdomar år 2007 var 1,5 % PRP-stammar (penicillinresistenta, MIC >2 µg/ml) och 13 % PIP-stammar med medelhög (intermediate, MIC 0,125 – <2 µg/ml) motståndskraft mot penicillin. Ur likvorodling har man under de senaste åren isolerat endast enstaka pneumokockstammar med nedsatt penicillinkänslighet.

Pneumokockbakteriens resistens mot makrolider har ökat avsevärt under de senaste åren. För närvarande är ungefär 30 % av alla invasiva pneumokockstammar motståndskraftiga mot makrolider. Makrolidresistens har större klinisk betydelse än penicillinresistens: flera fall av behandlingsmisslyckanden har beskrivits och en höjning av dosen har inte varit till någon nytta (Rantala m.fl. 2004; Koivula m.fl. 2004; Kelley m.fl. 2000; Lonks m.fl. 2002).

3.6 Sjukhusrelaterade pneumokockinfektioner

I en nyligen publicerad studie konstaterades att en stor del, närmare 10 %, av de 3 973 pneumokockbakteriemier som rapporterats i Finland under åren 1995–2002 var sjukhusrelaterade (Lyytikäinen m.fl. 2007). Patienter som insjuknat i sjukhusrelaterade pneumokockbakteriemier konstaterades vara äldre än patienter som hade smittats hemma; de hade också oftare minst en annan av de riskfaktorer mot vilka man brukar rekommendera vaccinering med pneumokockpoly-sackaridvaccin (PPV23). Dödligheten i sjukhusrelaterade pneumokockbakteriemier var mer än dubbelt så hög som dödligheten i infektioner som börjat hemma (23,8 % mot 10,8 %).

4 Tillgängliga och under utveckling varande pneumokockkonjugatvacciner och deras egenskaper

4.1 Beskrivning av preparaten

För närvarande finns det bara ett konjugerat pneumokockvaccin på marknaden: PCV-7 (Prevenar® från Wyeth), där bärarproteinet är en difteritoxinmutant (CRM197). Preparatet registrerades för användning inom EU år 2001. Två andra preparat där utvecklingsarbetet är långt framskridet är Wyeths 13-valenta PCV, som är konjugerat till samma bärarprotein, samt GlaxoSmithKlines 10-valenta PCV, som är konjugerat till ytprotein D av bakterien *Haemophilus influenzae*. Det finns också löften om kommande produkter från nya vaccintillverkare, men i fråga om dessa produkter finns ännu inga uppgifter om serotypssammansättning eller bärarprotein.

Tabell 3. Tillgängliga PCV-vacciner samt PCV-vacciner som är under utveckling och vars licensieringstidpunkt är nära förestående

Handelsnamn	Pneumokockserotyper	Bärarprotein	Tillgänglighet	Tillverkare
Prevenar®	7-valent vaccin: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Difteritoxinmutant CRM ₁₉₇	Finns på marknaden i Finland	Wyeth
Synflorix®	10-valent vaccin: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C 19F, 23F	Ytprotein D från bakterien <i>Haemophilus influenzae</i>	Registreringsprocessen vid Europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA pågick när rapporten publicerades	GlaxoSmithKline
Uppgifter saknas ännu	13-valent vaccin: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	Difteritoxinmutant CRM ₁₉₇	Kliniska prövningar pågår ännu	Wyeth

4.2 Pneumokockkonjugatvaccinernas immunogenitet

Det enda vaccin (Prevnar, Prevenar) som för närvarande finns registrerat har i flera studier i olika delar av världen konstaterats ha god immunogenitet. Det finns inte heller någon anledning att tro att detta inte skulle gälla också för det 13-valenta vaccin från samma tillverkare (Wyeth) som nu genomgår kliniska prövningar. I fråga om det 10-valenta vaccinet från GSK som är under registrering finns inga publicerade uppgifter om immunogeniteten. Med ett mot-

svarande 11-valent vaccin som användes inom POET-studien (Prymula m.fl. 2005) för förebyggande av akut mellanöroninflammation uppnåddes i fråga om immunogenitet lika goda resultat bland tjeckiska (Prymula m.fl. 2005), finländska (Nurkka m.fl. 2004) och filippinska barn (Gatchalian m.fl. 2001). Hos finländska barn ger Prevenar och det 11-valenta vaccinet upphov till ett immunsvaret av samma typ, även om immunsvaret mot vissa serotyper (6B och 23F) har varit något lägre med 11PCV än med Prevenar.

Varaktigheten av det skydd som vaccinet ger upphov till hos den vaccinerade är troligen beroende av utvecklingen av det immunologiska minnet och av antikropparnas beständighet. För att bedöma utvecklingen av det immunologiska minnet kan man ge en boosterdos av ett polysackaridpreparat som aktiverar minnescellerna att producera antikroppar. Alternativt kan man mäta antikropparnas aviditetsökning (Goldblatt D m.fl. 2006). Antikropparnas beständighet på lång sikt har undersökts i åtminstone två studier (Schuerman m.fl. 2007; Åhman m.fl. 2002). Enligt dessa studier hade barnen i vaccinationsgruppen ännu vid 3–5 års ålder högre antikropps nivåer än de ovaccinerade barnen i kontrollgruppen. Skillnaderna var tydligast för de vanligaste serotyperna (6B, 14, 19F och 23F), vilket talar för att svalgbärarskap åstadkommer ett s.k. naturligt boostersvar. På befolkningsnivå påverkas vaccinskyddets varaktighet också av flockimmuniteten och fenomenet med serotypsskifte.

4.3 Rekommenderat antal doser

PCV7 registrerades ursprungligen för användning inom det allmänna barnvaccinationsprogrammet i Förenta staterna. Grundimmuniseringen bestod av en serie om tre injektioner som gavs med två månaders mellanrum, följd av en boosterdos i ettårsåldern (3+1). Senare har man genom kliniska prövningar fått erfarenhet också av immunogeniteten vid vaccinering med 2+1 doser (Sigurdardottir m.fl. 2005; Goldblatt m.fl. 2006; Käyhty m.fl. 2005; Dagan m.fl. 2007). Båda dessa vaccinationsscheman har befunnits vara immunogena, men grundimmunisering med 2 doser resulterar i något lägre antikropps nivåer, särskilt för serotyperna 6B och 23F. Efter boosterdosen har man dock uppnått lika höga antikropps nivåer med schemat 2+1 som med schemat 3+1.

Enligt den produktresumé som godkändes av Europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA i februari 2008 kan man inom ett allmänt barnvaccinationsprogram vid sidan av grundimmunisering med tre doser PCV7 också överväga att tillämpa grundimmunisering med två doser. Enligt tillverkaren kan den första dosen ges redan vid 2 månaders ålder, den andra dosen tidigast 2 månader efter den första och den tredje dosen (boostern) vid 11–15 månaders ålder.

Fram till april 2008 hade 12 av de 23 länder som infört PCV7 i sitt allmänna vaccinationsprogram valt att använda ett schema med 3 (2+1) doser (enligt uppgift från vaccintillverkaren, opublicerat meddelande; Bilaga 3).

4.4 Pneumokockkonjugatvaccinernas säkerhet

År 2006 färdigställdes på uppdrag av WHO en omfattande översikt över vaccinsäkerheten för PCV (DeStefano m.fl. 2008). Översikten baserade sig på en metaanalys av 44 PCV-studier. Av dessa var en del sådana som hade utförts före licensieringen (både immunogenitets- och effektstudier), medan en del var så kallade utfallsstudier som genomfördes i det skede då vaccinet redan användes i stor skala inom flera nationella vaccinationsprogram. PCV orsakade något flera fall av lindriga feberreaktioner och lokala symtom såsom rodnad, svullnad och smärta på injektionsstället än jämförelsevaccinerna. Ju fler PCV-doser barnet hade fått, desto vanligare var dessa reaktioner och symtom. Polysackaridvaccin som gavs som booster efter en grundimmuniseringsserie på tre doser PCV orsakade fler fall av lokala reaktioner och feber än PCV-vaccinet. Andra symtom såsom kräkningar och diarré samt rodnad och nässelfeber förekom sällan. Däremot konstaterades vid två omfattande effektstudier före licensieringen och vid en utfallsstudie efter licensieringen att vaccinet gav upphov till övergående symtom som tydde på obstruktion av nedre luftvägarna. I rapportens sammanfattningsdel konstaterades att PCV är ett tillräckligt säkert vaccin och att det lämpar sig för användning i stor skala på befolkningsnivå både i rika och fattiga länder. Den svaga signalen på symtom i form av övergående obstruktion av nedre luftvägarna gav enligt expertarbetsgruppen inte fog för ytterligare undersökningar. Vid införande av PCV-vaccinering i ett lands allmänna vaccinationsprogram bör man enligt arbetsgruppen – på samma sätt som vid om införandet av andra vacciner – använda sig av existerande system för uppföljning av vaccinets effekt och säkerhet på befolkningsnivå.

5 Skyddseffekten av pneumokockkonjugatvacciner vid kliniska prövningar

Olika typer av PCV-preparat från flera olika tillverkare har prövats på sammanlagt nästan 200 000 barn i kliniska studier i både rika och fattiga länder. I Finland genomfördes under åren 1995–1997 en effektstudie med akut mellanöroninflammation som den primära responsvariabeln. Studien ingick i licensieringsstudierna för PCV7 och genomfördes i Folkhälsoinstitutets regi.

5.1 Skyddseffekten av PCV-vaccin mot invasiva pneumokocksjukdomar

PCV7-vaccinets effekt mot invasiva pneumokocksjukdomar har undersökts i en individrandomiserad dubbelblindad studie omfattande 37 868 friska barn (barn utan immundefekt eller kronisk sjukdom) i norra Kalifornien i slutet av 1990-talet (Black m.fl. 2000) och i en klusterrandomiserad studie omfattande 8 292 friska barn i Navajo- och Apacheindianernas områden i USA (O'Brien m.fl. 2003). Dessutom har effekten av PCV9 (som förutom PCV7-serotyperna även innehåller serotyperna 1 och 5) undersökts i Sydafrika på både friska och hiv-infekterade barn (Klugman m.fl. 2003) och i Gambia på friska barn (Cutts m.fl. 2005) (se tabell 4 i kapitel 5.2.).

5.2 Skyddseffekten av PCV mot lunginflammation

Kliniska prövningar av skyddseffekten mot lunginflammation hos barn har genomförts med PCV7 i Förenta staterna, med PCV9 i Sydafrika och Gambia (Black m.fl. 2002, Hansen m.fl. 2006, Klugman m.fl. 2003, Cutts m.fl. 2005) och med PCV11 på Filippinerna (Lucero m.fl. 2006), den sistnämnda i Folkhälsoinstitutets regi. Effektestimaten har varierat mellan 6 % och 37 %, beroende på definitionen av lunginflammation, incidensen av allvarlig lunginflammation och IPD, vilket PCV-preparat som använts och sättet att söka vård, samt på pneumokockernas relativa andel av alla de olika typer av patogener som kan ge upphov till lunginflammation.

Tabell 4. Resultat av effektstudier för undersökning av PCV-vaccinens skyddseffekt mot invasiva pneumokocksjukdomar och lunginflammation. Effektestimaten anges i procent (första raden) och med 95 % konfidensintervall (värdena inom parentes).

Responsvariabel	Northern California Kaiser Permanente effekt % (95% CI)	Navajo och White Mountain Apache områdena effekt % (95% CI)	Sydafrika ^(a) effekt % (95% CI)	Gambia effekt % (95% CI)
Invasiva sjukdomar				
Alla invasiva pneumokocksjukdomar (IPD)	89 (75 - 95)	Uppgift saknas	35 (-31 - 68)	45 (19 - 62)
IPD orsakade av vaccinserotyper				
Intent-to-treat - analys		82.6 (21.4 - 96.1)		
Protokollsenlig analys	97.4 (82.7 - 99.9)	76.8 (-9.4 - 95.1)	85 (32 - 98)	77 (51 - 90)
Radiologiskt verifierad lunginflammation				
Intention-to-treat – analys	Ursprunglig ^(b) 17.7 (4.8 - 28.9) WHOstandardiserad ^(c) 25.5 (6.5 - 40.7)	Uppgift saknas	25 (4 - 41)	35 (26 - 43)
Protokollsenlig analys	Ursprunglig ^(b) 20.5 (4.4 - 34) WHOstandardiserad ^(c) 30.3 (10.7 - 45.7)	Uppgift saknas	20 (2 - 35)	37 (27 - 45)
Kliniskt fastställd lunginflammation				
Intention-to-treat – analys	6.0 (-1.5 - 11)	Uppgift saknas	7 (-1 - 14)	7 (1 - 12)
Protokollsenlig analys	4.3 (-3.5 - 11.5)	Uppgift saknas	Uppgift saknas	Uppgift saknas
Incidens av pneumoni	55.9 per 1000	Uppgift saknas ^(d)	491 per 100,000	4090 per 100,000

^a Bland barn som inte var hiv-infekterade.

^b Enligt den ursprungliga rapporten (Black m.fl. 2000).

^c Resultaten baserar sig på den standard för tolkning av röntgenbilder som utarbetats av en arbetsgrupp vid WHO (Hansen m.fl. 2006)

^d Uppgift saknas för denna studies del. O'Brien m.fl. har tidigare rapporterat höga incidenstal: IPD-incidensen var 1820 per 100 000 bland White Mountain Apache-barn under 2 år under perioden 1983–1990 och 537 per 100 000 bland Navajo-barn under perioden 1989–1996.

5.3 Skyddseffekten av PCV-vaccin mot akut mellanöroninflammation

Två PCV-preparat (PCV7 och PCV11) har prövats med avseende på skyddseffekten mot akut mellanöroninflammation. Enligt en FinOM-studie i Tammerfors som omfattade 1 662 barn var incidensen av mellanöroninflammationer orsakade av vaccinserotyperna 57 % lägre (95 % CI 44–67) och incidensen av alla typer av pneumokockorsakade otiter 34 % lägre (95 % CI 21–45) bland vaccinerade barn än bland ovaccinerade barn (Eskola m.fl. 2001). Antalet öroninflammationer orsakade av icke-vaccinserotyper ökade bland de vaccinerade barnen med 33 % (–1 ... 80). Det totala antalet öroninflammationer bland vaccinerade barn minskade i denna studie med endast 6 % (–4...16). I den kaliforniska studien noterades en statistiskt signifikant minskning på 7 % (4–10) av antalet akuta mellanöroninflammationer bland vaccinerade barn (Black m.fl. 2000). Dessutom noterades en 20 procents (4–34) minskning av antalet ingrepp för insättning av rör i trumhinnan.

En del av de barn som medverkade i FinOM-studien följdes ända upp till 4–5-årsåldern. Under uppföljningstiden hade vaccinet en skyddseffekt på 18 % (95 % CI 1–32) mot ofta återkommande mellanöroninflammationer (definierat som minst tre inflammationer under loppet av ett halvt år). Skyddseffekten mot kronisk mellanöroninflammation med varbildning var 50 % (95 % CI 15–71), och skyddseffekten mot behov av insättning av öronrör var 39 % (95 % CI 4–61) (Palmu, opublicerad).

5.4 Skyddseffekten mot svalgbärarskap

Alla de PCV-preparat som har genomgått klinisk prövning ger skydd mot svalgbärarskap (tabell 5). Detta fenomen antas förklara uppkomsten av flockimmunitet: när svalgbärarskapet av vaccinserotyper minskar, minskar även smittspridningen från människa till människa, så att infektiösa individer undgår att bli infekterade.

Tabell 5. Skyddseffekten av PCV-vaccin mot pneumokockbärarskap i övre delen av svalget.

Studie	Vaccin	Land	Schema	VT	R-Pnc	NVT
Dagan	PnOMP7	Israel	12-18	+	+	–
Dagan	PnD4, PnT4	Israel	2, 4, 6	+	+	–/+
Obaro	PnCRM7	Gambia	2, 3, 4	+	ND	+
Kristinsson	PnD8, PnT8	Island	3, 4, 6	+	ND	+
Mbelle	PnCRM9	Sydafrika	1.5, 2.5, 3.5	+	+	+
Edwards	PnCRM9	USA	2, 4, 6, 12	+	ND	+
Dagan	PnD/T11	Israel	2, 4, 6, 12	+	+	–
Dagan	PnCRM9	Israel	12–35 (DCC)	+	+	+
O'Brien	PnCRM7	USA	2, 4, 6, 12	+	ND	+
Kilpi	PnCRM7	Finland	2, 4, 6, 12	+	ND	+

Vaccinationsschemat anges i månader

VT = vaccinserotyp

R-Pnc = penicillinresistenta pneumokocker

NVT = icke-vaccinserotyp

+ = skyddseffekt påvisad

I NVT-kolumnen anger ett minus (–) att förekomsten av icke-vaccinserotyper (NVT) inte har ökat och ett plus (+) att förekomsten av NVT har ökat till följd av vaccineringen.

ND = inte undersökt

5.5 Vaccineffekten i riskgrupper

Barn vars immunsvär är nedsatt på grund av immunsupprimerande behandling, medfödd immundefekt, hiv-infektion eller andra orsaker kan ha nedsatt antikroppssvar på vaccinet. Immunogeniteten av PCV-vaccinet har undersökts på riskgruppsbarn i Förenta staterna och i utvecklingsländer.

Vid vaccinering av spädbarn med sicklecellsanemi inducerar PCV7 ett relativt gott immunsvär. Säkerhetsprofilen liknar den vid vaccinering av barn som inte tillhör riskgruppen. I fråga om barn som av andra orsaker (t.ex. annan medfödd eller förvärvad nedsättning av mjältens funktion; hiv-infektion, malignitet eller nefrotiskt syndrom) är speciellt mottagliga för invasi-

va pneumokocksjukdomar finns det däremot inte tillgång till några uppgifter om säkerheten och immunogeniteten vid vaccinering med PCV7.

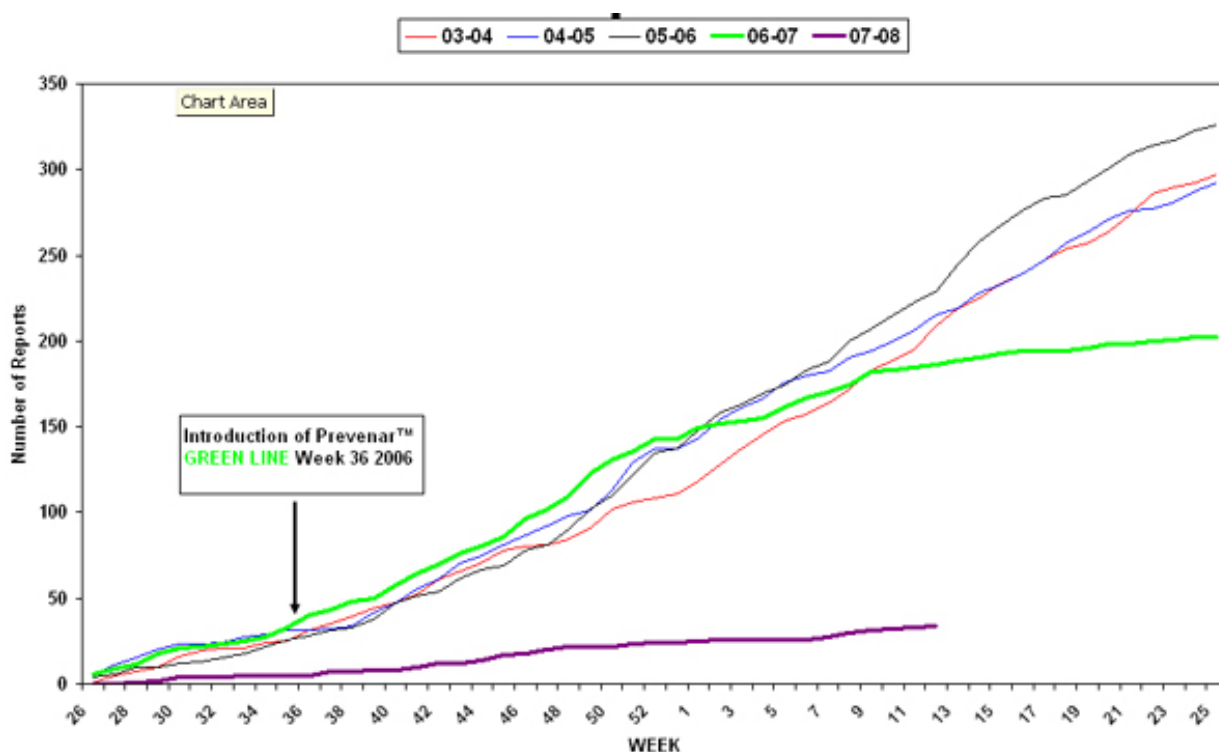
6 Evidens om effekten av användning av konjugatvaccin mot pneumokocker inom ramen för nationella vaccinationsprogram

Fram till april 2008 hade totalt 24 länder infört eller beslutat införa PCV7 i sitt nationella vaccinationsprogram (bilaga 3). I Förenta staterna infördes vaccinet redan år 2000 i flera delstater och inom olika finansieringssystem. I Europa har 14 länder infört eller beslutat införa vaccinet. I ytterligare tre länder (Arabemiraten, Spanien och Sverige) ges vaccinet inom ramen för det allmänna vaccinationsprogrammet i vissa regioner. Mest information om effekterna av ett omfattande PCV-program finns att tillgå från Förenta staterna, Kanada, Australien, Storbritannien och Norge.

När PCV ges inom ramen för ett allmänt vaccinationsprogram erhålls förutom den direkta effekten (skydd för de vaccinerade) även två sinsemellan motsatta, indirekta effekter: a) minskad infektionsrisk för ovaccinerade (*flockimmunitet*) och b) ökad förekomst av ickevaccinserotyper (*serotypsskifte*).

6.1 Direkt skyddseffekt

I alla de länder där PCV har tagits in i det nationella vaccinationsprogrammet har det skett en snabb nedgång i förekomsten av invasiva pneumokocksjukdomar bland små barn, trots att vaccinationstäckningen inte har varit fullständig och trots att det – på grund bristande vaccintillgång eller av andra orsaker – inte alltid har varit möjligt att ge hela vaccinationsserien (Whitney m.fl. 2006). I Storbritannien noterades en snabb minskning av antalet pneumokockfall bland små barn efter införandet av vaccinering med tre doser PCV hösten 2006. Utvecklingen kan följas nästan i realtid på brittiska folkhälsoinstitutets webbplats (Health Protection Agency, HPA).



Figur 3. Förekomsten av invasiva pneumokocksjukdomar bland barn under 2 år i Storbritannien från början av juli 2003 fram till den 10 april 2008. Vaccineringen inleddes vecka 36 år 2006. Källa:

www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1207821645727?p=1203409671876

I Norge togs PCV in i vaccinationsprogrammet i juli 2006, även där med tre doser. Dessutom fick barn i åldern 3–6 månader en så kallad catch up-dos. Nyligen publicerades de första resultaten (Vestereim m.fl. 2008), som visar en snabb nedgång av antalet rapporterade fall av invasiva pneumokocksjukdomar bland barn under 2 år. Under en uppföljningstid på omkring ett och ett halvt år har incidensen minskat från 47,1/100 000 före införandet till 13,7/100 000 efter införandet av PCV, utan några tecken på serotypsskifte. Enligt forskarnas bedömning har vaccinationsprogrammet en effektivitet på 74 % (95 % CI 57–85 %).

6.2 Flockimmunitet

Med vaccinets indirekta skyddseffekt, den så kallade *flockimmuniteten*, avses en minskning av sjukdomsincidensen i befolkningsgrupper som inte har blivit vaccinerade. Erfarenheterna från USA erbjuder rikligt med belägg för en betydande effekt på befolkningsnivå. Effekten beror sannolikt på att svalgbärarskapet för vaccinserotyper inom småbarnspopulationen har minskat, vilket innebär att färre ovaccinerade barn och vuxna utsätts för pneumokocksmitta. Ett tecken

på att flockimmunitet har utvecklats är att totalincidensen av invasiva pneumokocksjukdomar inom hela vuxenpopulationen har minskat med 28 % fram till år 2004 jämfört med tiden före införandet av PCV (1998–1999). Inom åldersgruppen 18–49 år har totalincidensen minskat med 43 %, inom åldersgruppen 50–64 år med 20 % och inom gruppen 65 och äldre med 36 % (Lexau m.fl. 2005). Minskningen av infektioner orsakade av de serotyper som ingår i konjugatvaccinet var 55 % inom hela vuxenpopulationen och 75 % inom gruppen äldre. Eftersom mortaliteten i invasiva pneumokocksjukdomar bland arbetsaktiva och äldre människor är omkring 10–20 %, kan resultatet betraktas som ytterst signifikant ur folkhälsosynpunkt. De flesta fallen av pneumokockinfektion hos äldre och hos personer i arbetsaktiv ålder är förenade med lunginflammation: antalet blododlingspositiva fall av lunginflammation i åldersgruppen över 50 år minskade med en femtedel (Lexau m.fl. 2005).

Utvecklingen av flockimmunitet har stor folkhälsomässig betydelse på grund av den stora sjukdomsbörda och höga dödlighet som pneumokocksjukdomarna orsakar bland de äldre. Lunginflammation hos personer i arbetsaktiv ålder – och i ännu högre grad hos äldre personer – innebär i de flesta fallen behov av sjukhusvård. Enligt en vaccinationsstudie i Varkaus på 1980-talet vårdades 40 % av alla vuxna lunginflammationspatienter på sjukhus; inom åldersgruppen 65 år och äldre var andelen 75 % (Jokinen 1991). Av det material som samlades in i samband med MIKSTRA-studien 1998–2002 framgår att 26 % av patienterna med lunginflammation remitterades till sjukhusvård redan vid första besöket (Ulla-Maija Rautakorpi, opublicerad observation). För många äldre människor som tidigare klarat sig på egen hand kan en pneumokocksjukdom leda till permanent anstaltsvård eller beroende av utomstående hjälp.

Incidensen av invasiva pneumokocksjukdomar och sjukdomar orsakade av makrolidresistenta pneumokocker före och efter införande av vaccinering med PCV7 har undersökts i Atlanta i USA. Incidensen av invasiva pneumokocksjukdomar sjönk till lite över en tredjedel, från 30/100 000 (1994–1999) till 13,1/100 000 (2002). Störst var minskningen bland barn under 2 år (82 %) och barn i åldern 2–4 år (71 %). Betydande minskningar noterades också inom åldersgrupperna 20–39 år (54 %), 40–64 år (25 %) och 65 år eller äldre (39 %). Incidensen av invasiva sjukdomar orsakade av makrolidresistenta pneumokocker minskade till 2,9/100 000 år 2002 efter att ha ökat oavbrutet fram till år 1999 (9,3/100 000). Nedgången hade börjat redan år 2000, vilket var det år då vaccinationerna inleddes (Stephens m.fl. 2005). Den betydande nedgången i makrolidresistenta stammar förklaras av att de hör till de stammar som ingår i PCV7-vaccinet.

PCV7-vaccinets effekter på befolkningsnivå har undersökts även i en befolkningsbaserad studie publicerad 2006, där det konstaterades att förekomsten av invasiva infektioner orsakade av pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet hade minskat med 57 % i alla åldersgrupper jämfört med tiden före vaccinets införande. I åldersgruppen 65 år eller äldre var minskningen 49 % då man beaktar alla serotyper, och hela 79 % då man beaktar enbart vaccinserotyperna. Den troliga förklaringen är att fem av de serotyper som står för merparten av de infektioner som orsakas av pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet är sådana som ingår i PCV7. Samtidigt noterades en relativt sett stor ökning (208 %) av antalet infektioner som orsakades av serotyper som inte ingår i PCV7 (särskilt serotyp 19A). Dessa infektioners utgångsincidens och absoluta antal var dock så lågt att de endast i ringa mån påverkade den totala sjukdomsbördan. Även i denna studie konstaterades att minskningen av sjukdomsbördan hade börjat redan 1999, innan vaccinet togs i bruk (Kyaw m.fl. 2006).

Ett 23-valent polysackaridvaccin för vaccinering av vuxna mot pneumokocker har varit i bruk i snart 30 års tid. Vaccinationstäckningen för polysackaridvaccin bland personer i åldersgruppen 65 år och äldre steg i USA från 45 % till 56 % under åren 1997–2002. Täckningsgraden har dock inte ökat särskilt mycket sedan dess. År 2006 var andelen personer i åldersgruppen 65 år eller äldre som uppgav att de hade tagit vaccinet 57 % (National Health Interview Survey, 2006). Minskningen av sjukdomsbördan bland de äldre förefaller vara oberoende av användningen av polysackaridvaccin. Under 2000-talet har man inte kunnat påvisa någon nedgång i förekomsten av sådana infektioner som orsakas av de 16 serotyper som ingår enbart i polysackaridvaccinet (Lexau m.fl. 2005 och Kyaw m.fl. 2006). Polysackaridvaccinet har befunnits ha måttlig effektivitet när det gäller att förebygga invasiva sjukdomar, men det saknas belägg för att vaccinet skulle förebygga lunginflammation hos äldre personer (Moberley m.fl. 2008).

Jämfört med polysackaridvaccin, som i Finland har använts mycket sparsamt (vaccinationstäckningen för riskgrupperna har legat kring 3 %) är PCV-vaccinering av små barn således ett betydligt effektivare sätt att minska förekomsten av pneumokocksjukdomar bland befolkningen i stort. De första uppgifterna om flockimmunitet har erhållits från Förenta staterna, och ytterligare uppgifter är snart att vänta från Kanada, Australien och England.

PCV-vaccinets indirekta effekter – bl.a. utvecklingen av flockimmunitet – är så betydande att de bör beaktas både i den hälsoekonomiska bedömningen och vid beslutsfattandet, vilket man också på sista tiden har gjort bl.a. i Storbritannien, Belgien, Norge och Tyskland (Melegaro m.fl. 2004, Beutels m.fl. 2006, Wiselöff 2006 och Claes m.fl. 2008).

6.3 Serotypsskifte

Med serotypsskifte (*serotype replacement*) avses en ökning av förekomsten av sådana pneumokockserotyper som inte ingår i vaccinet, ett fenomen som kan uppstå som ett resultat av vaccinering i stor skala. Ett annat likartat fenomen som kan iakttas hos bakterier är utvecklingen av motståndskraft mot antimikrobiella läkemedel (*antimikrobiell resistens*). Serotypsskifte kan uppstå på grund av en ökning av antalet icke-vaccinserotypskloner eller på grund av förändringar i vaccinserotypernas kapselpolysackarider. Den förstnämnda mekanismen har varit den dominerande (Singleton m.fl. 2007). Omfattande vaccinering antas skapa utrymme för ökat bärarskap av icke-vaccinserotyper. Å andra sidan har man i flera studier, bl.a. för Finlands del, dokumenterat förändringar i pneumokockbakteriens serotypsfördelning över tid och rum, oberoende av vaccinationsläget (Nohynek m.fl. 2008, figur 1). Serotypsskifte kan också leda till en förändring av sjukdomsbilden.

I flera studier har man hos PCV-vaccinerade barn kunnat påvisa en signifikant minskning av svalgbärarskapet för vaccinserotyperna. På grund av en samtidig ökning av bärarskapet för icke-vaccinserotyper blir nettoeffekten dock att totalbärarskapet av pneumokocker förblir på samma nivå som före införandet av vaccinet (se tabell 5 i avsnitt 5.4).

I FinOM-studierna konstaterades en ökning av svalgbärarskapet för icke-vaccinserotyper och incidensen av mellanöroninflammationer orsakade av dessa serotyper (Eskola m.fl. 2001). I fråga om invasiva pneumokockinfektioner har man tillgång till uppgifter om serotypsskifte från länder där man kunnat följa incidensutvecklingen efter införande av PCV-vaccinering i stor skala. I Förenta staterna infördes PCV7 i stor skala år 2000. Fram till år 2004 minskade antalet vaccinserotypsorsakade invasiva infektioner bland barn under 5 år med 97 %. Under samma tid ökade förekomsten av icke-vaccinserotypsorsakade invasiva infektioner, men trots en relativ ökning av incidensen hölls det absoluta antalet på en låg nivå, och antalet sjukdomsfall orsakade av samtliga serotyper minskade med 77 %. Mest ökade förekomsten av serotyp 19A. Uppföljningen år 2005 gav liknande resultat som året innan (Anonym uppgift 2008, Hicks m.fl. 2007).

Serotypsskiftets omfattning har varierat kraftigt mellan olika befolkningsgrupper. Speciellt omfattande har serotypsskiftet varit inom ursprungsbefolkningen i Alaska, en grupp där incidensen av pneumokocksjukdomar har varit speciellt hög. Efter införandet av vaccinet minskade den årliga incidensen av invasiva pneumokocksjukdomar bland barn under 2 år med 67 %, men ökade därefter med 82 % fram till åren 2004–2006 (Singleton m.fl. 2007). Observationerna baserar sig på ett litet antal fall, men trenden är statistiskt signifikant. Vid uppfölj-

ningen var incidensen av invasiva pneumokocksjukdomar 39 % lägre än före införandet av vaccinet och de vanligaste serotyperna var 19A, 6A och 7F, vilka inte ingick i vaccinet. Inom icke-ursprungsbefolkningen konstaterades en viss minskning av incidensen, utan något motsvarande serotypsskifte; incidensen inom denna befolkningsgrupp var lägre än incidensen inom ursprungsbefolkningen redan innan vaccinet infördes. Ett tydligt serotypsskifte rapporteras också hos barn i Dallasregionen i Texas, och även där var 19A den vanligaste av de "ersättande" serotyper som orsakade invasiva pneumokockinfektioner (Messina m.fl. 2007). Orsakerna till att serotypsskiftet är mer omfattande i vissa befolkningsgrupper än i andra är inte kända, men en av orsakerna misstänks vara skillnader i mottaglighet för pneumokockinfektioner. Ursprungsbefolkningen i Alaska är dock den enda befolkningsgruppen med påfallande hög incidens av pneumokockinfektioner där man har dokumenterat ett omfattande serotypsskifte (O'Brien, opublicerad uppgift).

De uppföljningsrapporter om utvecklingen på cirka 5 års sikt som finns tillgängliga från USA visar således att serotypsskifte kan förekomma och att det kan försämra skyddseffekten av PCV7 med avseende på invasiva pneumokocksjukdomar (Anonym uppgift 2008, Hicks m.fl. 2007). Serotypsskiftet har hittills haft relativt liten inverkan på vaccinets effekt på befolkningsnivå inom så gott som alla befolkningsgrupper, men det kan finnas skillnader mellan grupperna med avseende på serotypsskiftets omfattning. I Kanada upptäcktes inte något tydligt serotypsskifte under en uppföljningstid på 4 år (Kellner m.fl. 2005). I övriga länder med PCV-vaccination är uppföljningstiden än så länge alltför kort eller vaccinationstäckningen låg. Tecken på serotypsskifte med avseende på invasiva infektioner har rapporterats från Spanien (Barricarte m.fl. 2007), men denna studie har så väsentliga metodologiska brister att de försvårar tolkningen av resultatet.

På grund av serotypsskiftet är det ytterst viktigt att följa förändringarna i förekomsten av olika serotyper inom de befolkningsgrupper där man infört allmän vaccinering mot pneumokocker. Tänkbara lösningar vid ett omfattande serotypsskifte är att använda vacciner med många olika serotyper eller att uppdatera vaccinet så att det svarar mot den förändrade epidemiologiska situationen. Serotyp 19A ingår i vaccinet PCV13, som är under utveckling.

6.4 Vaccineringens inverkan på pneumokockernas känslighet för antimikrobiella läkemedel

Innan vaccinering med PCV7 infördes i Förenta staterna täckte vaccinserotyperna cirka 80 % av de stammar som orsakar invasiva pneumokocksjukdomar och de stammar som har nedsatt penicillinkänslighet. Under åren 2000–2006 orsakades 71 % av alla bakteriemier och mening-

iter och 60 % av alla pneumokockotiter hos barn under 2 år i Finland av de serotyper som ingår i PCV7. Av totalt 735 fall av invasiva infektioner år 2005 och 730 fall år 2006 orsakades 9,6 % respektive 16,4 % av stammar med nedsatt känslighet för penicillin (PRP + PIP). Under båda dessa år hörde samtliga serotypade resistentastammar till de serotyper som ingår i PCV7. Det nuvarande vaccinet täcker således utmärkt väl de stammar som har nedsatt känslighet för penicillin (Klemets, personligt meddelande).

I USA har man efter införandet av PCV7 noterat en betydande minskning av förekomsten av PRP-stammar, både i absoluta och relativa tal. Även en viss grad av serotypsskifte har noterats i form av en – som mest fyrfaldig – ökning av förekomsten av den tidigare relativt ovanliga stammen 19A (Hicks m.fl. 2007).

Med hjälp av PCV7-vaccinet kan man alltså minska förekomsten av infektioner orsakade av såväl penicillinkänsliga som penicillinresistentastammar. Samtidigt finns det tecken på att förekomsten av infektioner orsakade av icke-vaccinaserotyper ökar som följd av ett serotypsskifte och att dessa serotypers läkemedelsresistens sannolikt också ökar under selektionstrycket från antimikrobiella läkemedel.

7 Vaccinationsprogrammets kostnadseffektivitet

Den ekonomiska bedömningen baserade sig på en jämförelse mellan ett allmänt vaccinationsprogram där PCV ingår och nuläget där PCV inte ingår. Vid bedömningen av kostnadseffektiviteten av en allmän PCV-vaccinering av barn har man även beaktat hälsoeffekterna på befolkningsnivå. De hälsoeffekter som bedömdes var antalet förtida dödsfall samt antalet fall av hjärnhinneinflammation, bakteriemi, pneumoni och mellanöroninflammation. Med hjälp av en kostnadsanalys beräknades omfattningen av samhällets verkliga kostnader för pneumokocksjukdomar.

Kostnaderna och effekterna med respektive utan ett vaccinationsprogram mot pneumokocker modellerades med hjälp av en kohortmodell. Som effektmått användes förändringen i antalet kvalitetsjusterade levnadsår (QALY, *Quality-Adjusted Life Years*). Som mått på programets kostnadseffektivitet användes merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (kostnadsförändringen/förändringen i antalet QALY).

Vaccinationsprogrammets indirekta inverkan på kostnadseffektiviteten undersöktes med hjälp av två scenarier. I det första scenariot (scenario A) antogs vaccinets indirekta effekt gälla endast invasiva pneumokocksjukdomar. I det andra scenariot (scenario B) antogs den indirekta effek-

ten gälla även antalet vårdepisoder för lunginflammation inom den specialiserade sjukvården. I scenario A antogs vaccineringen minska antalet invasiva sjukdomsfall i åldersgruppen ≥ 5 år med 20 % och antalet lunginflammationsfall som kräver specialistsjukvård med 4 %.

För att utreda effekten av samtidig osäkerhet hos flera olika parametrar genomfördes dessutom en probabilistisk känslighetsanalys ur hälso- och sjukvårdskostnadsperspektiv. Konfidensintervallen för den inkrementella kostnadseffektkvoten (kostnaden per vunnet QALY) fastställdes på 95 procents konfidensnivå och presenterades med hjälp av en acceptanskurva.

7.1 Resultat

7.1.1 Sjukdomsbördan och kostnaderna för pneumokocksjukdomar i en situation utan vaccinationsprogram

Pneumokocker orsakar varje år närmare 700 fall av invasiv sjukdom i Finland. Av dessa utgörs endast en liten del (cirka 4 %) av hjärnhinneinflammationer. Årligen leder cirka 90 fall av invasiv sjukdom till döden. Antalet potentiella fall av lunginflammation (ICD10-koderna J13, J159, J181, J188 och J189) som orsakas av pneumokocker beräknades till över 23 000, varav 125 med dödlig utgång.

Antalet invasiva sjukdomsfall bland barn under 5 år beräknades till omkring 100, av vilka i genomsnitt 1,4 hade dödlig utgång. Antalet potentiella fall av lunginflammation som orsakas av pneumokocker (ICD10-kod J13, J159, J181, J188 eller J189) beräknades till cirka 3 000. Antalet episoder av mellanöroninflammation bland barn under 5 år beräknades till 250 000 per år, av vilka en del orsakas av pneumokocker.

Av vårdkostnaderna för alla åldersgrupper (totalt 123,9 miljoner euro) var mer än 70 % kostnader för behandling av lunginflammation. Av vårdkostnaderna för barn under 5 år (totalt 33,3 miljoner euro) var mer än 90 % kostnader för behandling av mellanöroninflammation. Endast en del av dessa fall av mellanöroninflammation är emellertid sådana som orsakas av pneumokocker.

7.1.2 Resultaten av grundanalysen

Med hjälp av PCV-vaccinationsprogrammet beräknades man i åldersgruppen under 5 år (*vaccinets direkta effekter*) kunna undvika 3 fall av hjärnhinneinflammation, 80 fall av bakteriemi, 190 fall av lunginflammation, 9 600 fall av mellanöroninflammation och 2 000 öronkirurgiska ingrepp samt 1,2 dödsfall (en vinst på 89 odiskonterade levnadsår).

I A-scenariot (en minskning med 20 % av antalet fall av invasiv pneumokocksjukdom bland vuxna och barn ≥ 5 år) undveks ytterligare mer än 100 fall av invasiva pneumokockinfektioner och 19 dödsfall (bland vuxna och barn ≥ 5 år). I scenario B, där vaccinationsprogrammet dessutom antogs minska antalet specialistsjukvårdskrävande lunginflammationsfall bland vuxna och barn ≥ 5 år, undveks ytterligare över 800 lunginflammationsfall och 5 dödsfall på grund av lunginflammation (bland vuxna och barn ≥ 5 år).

De direkta effekterna av vaccinationsprogrammet beräknades minska vårdkostnaderna för pneumokocksjukdomar bland barn under 5 år med 2,8 miljoner euro. Vaccinationsprogrammet beräknades ge en vårdkostnadsminskning på 3,7 miljoner euro i scenario A och 7,1 miljoner euro i scenario B.

Kostnaderna för vaccinationsprogrammet beräknades till 8,9 miljoner euro (48 €/vaccindos). Programmets kostnader är således större än de besparingar som hälso- och sjukvården skulle kunna uppnå med hjälp av programmet. Den diskonterade kostnaden (programmets kostnader minus de besparingar som kan uppnås genom programmet) för sjukvården av barn under 5 år beräknades till 6,1 miljoner euro, en merkostnad om 76 717 euro per vunnet QALY, när endast de direkta effekterna av vaccinationsprogrammet beaktades. När man utöver de direkta effekterna även beaktade de förväntade indirekta effekterna av vaccinationsprogrammet på inciden- sen av invasiva pneumokocksjukdomar (scenario A), beräknades den diskonterade kostnaden för hälso- och sjukvården minska till 5,2 miljoner euro och merkostnaden per vunnet QALY till 18 820 euro. I scenario B beräknades den diskonterade kostnaden för hälso- och sjukvården minska till 1,8 miljoner euro och merkostnaden per vunnet QALY till 5 442 euro.

I scenario A beräknades den förväntade kostnaden för samhället uppgå till 4,3 miljoner euro och merkostnaden per vunnet QALY till 15 506 euro. I scenario B hade den förväntade kostnaden för samhället sjunkit till 0,55 miljoner euro och merkostnaden per vunnet QALY till 1 699 euro.

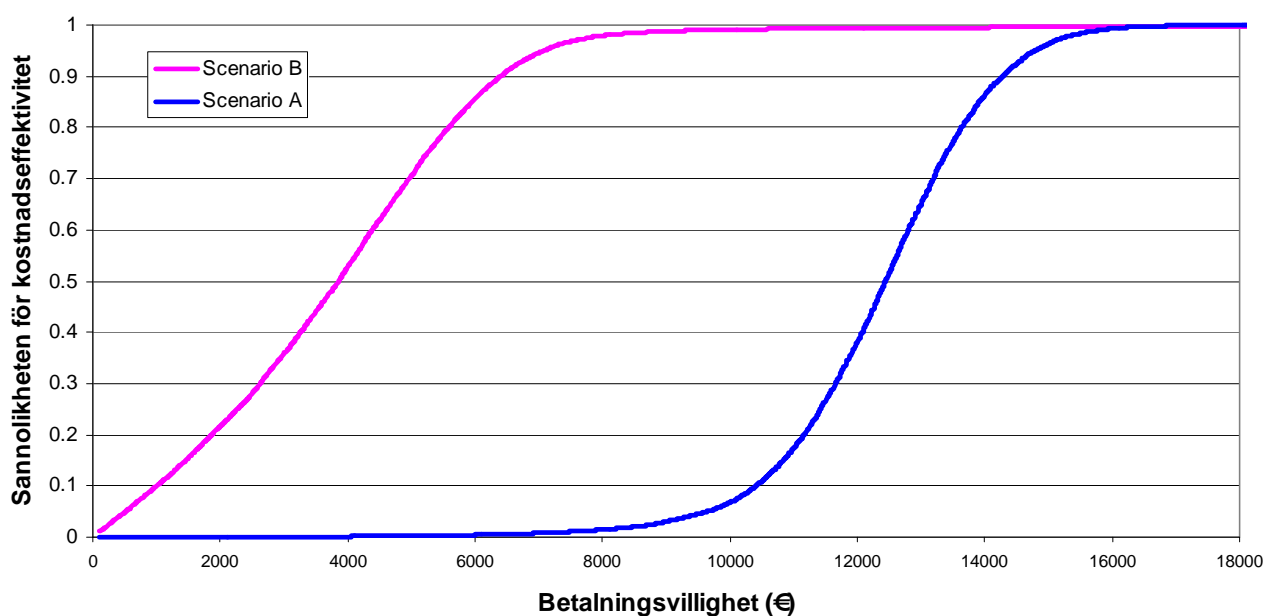
Tabell 6. Resultaten av den ekonomiska bedömningen

	< 5 v (direkta effekter)	Scenario A*	Scenario B**
Ur hälso- och sjukvårdsperspektiv			
Hälso- och sjukvårdens kostnader för vaccinationsprogrammet	6 058 877	5 199 259	1 761 905
Kostnad (€) / vunnet-QALY	76 717	18 820	5 442
Kostnad (€) / vunnet lävnadsår (LYG)	255 995	23 656	6 695
Ur samhällsperspektiv***			
Samhällets kostnader för vaccinationsprogrammet	5 242 395	4 283 634	549 999
Kostnad (€) / vunnet-QALY	66 378	15 506	1 699
Kostnad (€) / vunnet lävnadsår (LYG)	221 497	19 490	2 090
Undvikna dödsfall			
IPD	1.2	19.6	19.6
Pneumoni	0	0	5.0
vunna levnadsår (odiskonterade)			
IPD	89.6	396.4	396.4
Pneumoni	0	0	62.2

*I scenario A har man utöver de direkta effekterna av vaccinationsprogrammet även beräknat de indirekta effekterna på incidensen av invasiva sjukdomar.

*I scenario B har man utöver de direkta effekterna av vaccinationsprogrammet även beräknat de indirekta effekterna på incidensen av såväl invasiva sjukdomar som lunginflammation.

***Inkluderar kostnaderna för resor och produktivitetsförluster.



Figur 4. Vaccinationsprogrammets kostnadseffektivitet (kostnad/vunnet QALY) uttryckt i acceptanskurvor (vid vaccinering respektive icke-vaccinering) för olika scenarier sett ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv.

7.1.3 Sammanfattning

När man utöver de direkta effekterna av vaccinationsprogrammet även beaktade de förväntade indirekta effekterna på incidensen av invasiva pneumokocksjukdomar (scenario A), fick man vid grundanalysen en beräknad kostnad per vunnet QALY ur hälso- och sjukvårdsperspektiv om 18 820 euro (95 % konfidensintervall 8 804–15 230 euro vid en probabilistisk känslighetsanalys). Om man utöver vaccinationsprogrammets direkta effekter även beaktade den förväntade indirekta effekten på förekomsten av invasiva pneumokocksjukdomar och pneumoni (scenario B), beräknades kostnaden per vunnet QALY ur hälso- och sjukvårdsperspektiv minska till 5 442 euro (95 % konfidensintervall 249–7 765 euro). Den beräknade kostnaden per vunnet QALY baserar sig på konservativa uppskattningar av värdena på modellens parametrar.

I Finland har beslutsfattarna inte på förhand fastställt hur mycket man skulle vara villiga att betala för varje genom vaccinering uppnått levnadsår eller QALY. I Storbritannien anses kostnaden för ett vunnet QALY vara alltför hög, om den överstiger 35 000–50 000 euro. Enligt en (opublicerad) studie som genomförts i Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt var kostnaden per vunnet QALY cirka 20 000 euro för en bypassoperation och 45 800 euro för hemdialysvård.

I mars 2007 fattades beslut om införande av vaccinering mot rotavirus i barnvaccinationsprogrammet. I den analys av kostnadseffektiviteten hos ett vaccinationsprogram mot rotavirus som Folkhälsoinstitutet lät utföra bedömdes programmet ha måttligt god kostnadseffektivitet och medföra en merkostnad om 25 218 euro per vunnet QALY (Salo m.fl. 2007). Ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv är PCV-vaccinationsprogrammet mer kostnadseffektivt än rotavirusvaccinationsprogrammet. Den ekonomiska modelleringen ger vid handen att ett PCV-vaccinationsprogram för barn med inemot 100 procents sannolikhet (*a posteriori* sannolikhet) är kostnadseffektivt ur hälso- och sjukvårdsperspektiv vid en betalningsvillighet om minst 18 000 euro per vunnet QALY, då man utöver de direkta effekterna beaktar enbart de indirekta effekter som gäller invasiva pneumokocksjukdomar. Ur samhällsperspektiv skulle en investering i detta vaccinationsprogram återbetala sig nästan helt.

En detaljerad beskrivning av kostnadseffektanalysen publiceras separat.

8 Arbetsgruppens slutsatser och rekommendationer

Arbetsgruppen har kommit fram till följande slutsatser och rekommendationer efter att ha satt sig in i frågorna om sjukdomsbördan av pneumokocksjukdomar samt konjugatvaccinets immunogenitet, säkerhet, skyddseffekt, effekter på befolkningsnivå och kostnadseffektivitet:

- 1) Kan vaccinering i stor skala väntas ge en folkhälsomässigt betydande minskning av sjukdomsincidensen, med beaktande av sjukdomens epidemiologi och svårighetsgrad samt vaccinets effekt?

Ja. Pneumokocker orsakar både allvarliga och lindrigare infektioner i alla åldersgrupper. Enligt dagens kunskapsläge kan vaccinering av barn förebygga pneumokockinfektioner hos såväl vaccinerade som ovaccinerade individer. Ett vaccinationsprogram skulle sannolikt förebygga över 80 fall av invasiv pneumokocksjukdom bland barn under 5 år och 120 fall bland barn över 5 år och vuxna.

- 2) Är vaccinet säkert på individnivå?

Ja. Enligt dagens kunskapsläge finns det inget som tyder på att PCV-vaccinering skulle orsaka några betydande biverkningar hos de vaccinerade, varken på kort eller på lång sikt.

- 3) Är vaccinet säkert ur folkhälsosynpunkt?

Ja. På befolkningsnivå kan det ske en viss ökning av förekomsten av pneumokockserotyper som inte ingår i vaccinet efter det att PCV-vaccineringen har införts. Detta fenomen omintetgör dock inte den nettonytta som vaccineringen enligt nuvarande bedömning beräknas ge.

- 4) Står den nytta som kan uppnås med hjälp av vaccinet i ett rimligt förhållande till den ekonomiska insats som krävs?

Ja. Det föreslagna vaccinationsprogrammet beräknas enligt nuvarande bedömning medföra en kostnad om cirka 8,9 miljoner euro per år. De kostnadsinbesparingar som kan uppnås med hjälp av vaccinationsprogrammet beräknas uppgå till cirka 2,8 miljoner euro per år i fråga om kostnaderna för sjukvård för barn under 5 år (programmets direkta effekter) och cirka 7,1 miljoner euro i fråga om sjukvårdskostnaderna för hela befolkningen (de sammanlagda direkta och indirekta effekterna av programmet).

Ur hälso- och sjukvårdens perspektiv uppgick merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 76 717 euro, när enbart vaccinationsprogrammets direkta effekter (inom åldersgruppen < 5 år) beaktades. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår minskade till

5 442 euro, när även vaccinprogrammets indirekta effekter på incidensen av invasiva pneumokocksjukdomar och pneumonier togs i beaktande.

Arbetsgruppens åsikt är att den nytta som kan uppnås med hjälp av vaccinet utan tvekan står i ett rimligt förhållande till den krävda ekonomiska insatsen.

Arbetsgruppen rekommenderar att konjugatvaccin mot pneumokocker tas in i det allmänna barnvaccinationsprogrammet i en serie om tre doser att ges vid 3, 5 och 12 månaders ålder. Arbetsgruppen rekommenderar också att alla barn under 5 år inom de medicinska riskgrupperna* (se separat bilaga) erbjuds vaccinering på samhällets bekostnad. Arbetsgruppen rekommenderar inte en så kallad *catch up*-vaccinering av barn i åldern 2–4 år.

9 LITTERATUR

Alho OP, Koivu M, Sorri M, Rantakallio P. The occurrence of acute otitis media in infants: a life-table analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991;21:7–14.

Anonym. Direct and indirect effects of routine vaccine vaccination in children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998–2003. *MMWR* 2005;54:893–7.

Anonym. Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction - Eight States, 1998—2005. *MMWR* 2008;57:144–8.

Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, Arriazu M. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44:1436–41.

Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effecten en kosten van de vavccinatie van Begische kinderen met geconjugerd pneumokokkenvaccin. *Health Technology Assessments (HTA)*. Brussels: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE):2006. KCE reports 33A (D/2006(10.273/21).

Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810–5.

Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*. 2002;34:434–440.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:893–7.

Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core surveillance. *Streptococcus pneumoniae* surveillance reports [Web page]. <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports.htm> .

Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ*. 2008 Apr 1. [Epub ahead of print].

Dagan et al. Immunogenicity of CRM-Conjugated 7-Valent Pneumococcal Vaccine (PCV7) Administered at a Licensed 3-dose Primary Schedule (3 + 1) Compared to a Reduced 2-Dose Primary Schedule (2 + 1) – A Randomized Study. 45th IDSA. San Diego, Ca. Oct 4–7, 2007. abstr 189.

Dear KB, Andrews RR, Holden J, Tatham DP. Vaccines preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane collaboration*. Wiley publishers 2007.

DeStefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: Systematic review of pre-licensure and post-licensure data. *WHO Bull* 2008;86:373–380.

- Eastham KM, Freeman R and Kearns AM, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax*. 2004;59:522-525.
- Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA*. 1992;268:3323-7.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, ym. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- Fine P, Smith MA, Carson CA. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41.
- Gatchalian SR et al. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the immunogenicity of an 11-valent pneumococcal protein D conjugate vaccine administered as primary vaccination to infants at 6, 10 and 14 weeks of age. In: *Proceedings of the nineteenth annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Istanbul, Turkey*. Geneva, European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2001:18.
- Goldblatt D et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:312-319
- Grijalva CG, Nuorti P, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369:1179-86.
- Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children Younger Than 5 Years of Age for Prevention of Pneumonia: Updated Analysis Using WHO Standard Interpretation of Chest Radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:779-81.
- Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, Reising SF and Christie CD. Pneumococcal pleural empyemas in children. *Clin Infect Dis*. 1996;22:1057-1063.
- Hicks LA, Harrison LH, H Flannery B, ym Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007 Nov 1;196(9):1346-54.
- Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991;145:445-8.
- Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, ym. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
- Jokinen C. Incidence and microbial etiology of pneumonia in the population of four municipalities in Eastern Finland. Doctoral dissertation, University of Kuopio, Finland 1991.
- Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-8.
- Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000;31:1008-11. Epub 2000 Oct 13.

Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ*. 2005;173:1149–51.

Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP. Trends and geographical variation in invasive pneumococcal infections in Finland. *Scand J Infect Dis* 2008 (i tryck).

Klugman KP, Cutts F, Adegbola RA, Black S, Madhi SA, O'Brien KL, Santosham M, Shinefield H, Sterne JAC. Meta-analysis of the efficacy of conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease. I boken *Pneumococcal vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine*. Siber GR, Klugman KP ja Mäkelä HP (red.). Kapitel 21, s. 317–326. ASM Press, Washington, DC.

Koivula I, Sten M, Mäkelä PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96:313–320.

Koivula I, Korppi M, Kärkkäinen U, Perola O, Lahti E, Ruuskanen O, Rantala M, Hakanen A, Jalava J, Huovinen P. Vakavat pneumokokki-infektiot ja epäonnistunut makrolidihoito. *Suom Lääkäril* 2004;59: 2262–4.

Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New Engl J Med* 2006;354:1455–63.

Käyhty H et al. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24:108–114.

Käyhty et al. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants and children. In: Siber et al., eds. *Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine*. Washington, DC. ASM Press, 2008

Lahti E, Peltola V, Virkki R, Alanen M, Ruuskanen O. Development of parapneumonic empyema in children. *Acta Paediatr* 2007;96:1686–1692

Lexau CA, Lynfield R, Danila R et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005;294:2043

Lonks JR, Garau J, Gomez L, Xercavins M, Ochoa de Echagüen A, Gareen IF, Reiss PT, Medeiros AA. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002;35:556–64. Epub 2002 Aug 9.

Lucero MG ja ARIVAC consortium. Effectiveness of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine for preventing radiologically confirmed pneumonia in children under 2 years of age: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the Philippines (ARIVAC). 12th International Conference on Infectious Diseases, Lisbon, Portugal, June 2006.

Lyytikäinen O, Klemets P, Ruutu P, Kaijalainen T, Rantala M, Ollgren J, Nuorti JP. Defining the population-based burden of nosocomial pneumococcal bacteremia. *Arch Int Med* 2007; 167(15): 1635–40.

Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22:4203–14.

- Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, Ahmad N, Ghaffar F, Rasko D, McCracken GH Jr. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, Children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:461–7.
- Nohynek H, Strömberg N, Rapola S, Pekkanen E, Kilpi T. Rokottajan käsikirja. Duodecim 2005.
- Nohynek H, Kaijalainen T, Ollgren J, ym. Trends in incidence of and serotypes causing invasive pneumococcal disease in Finland during years 1995–2007; implications for introduction of conjugate vaccine. 25 European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spanien, april 2008.
- Nuorti P, Heikkinen T, Honkanen P, ym. Pneumokokkirokotustyöryhmän raportti. KTL 2002.
- Nuorti P. Pneumokokkikonjugaattirokotukset ja pneumokokin muuttuva epidemiologia. *Suom Lääkäril* 2006;45:4697–700.
- Nurkka A et al. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23:1008–1014.
- Obando I, Arroyo LA, Sanchez-Tatay D, Moreno D, Hausdorff WP and Brueggemann AB. Molecular typing of pneumococci causing parapneumonic empyema in spanish children using multilocus sequence typing directly on pleural fluid samples. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:962–963.
- Rantala M, Hakanen A, Jalava J, Huovinen P, Paakkari P, Lyytikäinen O, Klemets P, Ruutu P. Pneumokokkien makrolidiresistenssi lisääntyy nopeasti. *Suom Lääkäril* 2004;59:2265–7.
- Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen P, Klaukka T, Makela M, Palva E, Roine R, Sarkkinen H, Varonen H, Huovinen P; MIKSTRA Collaborative Study Group. The Antimicrobial Treatment Strategies (MIKSTRA) program: a 5-year follow-up of infection-specific antibiotic use in primary health care and the effect of implementation of treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2006;42:1221–30.
- Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine* 2006;24:4934–41. Epub 2006 Apr 7.
- Salo H, Ollgren J, Linna M, Sintonen H, Kilpi T. Economic evaluation of rotavirus vaccination in Finland [poster]. 15th European Conference on Public health. Helsinki, Finland; 11–13th October 2007.
- Saxen H, arbetsgruppen för utredning av pneumokockvaccinering av barn. Uusi pneumokokkirokote kannattaa liittää lasten rokotusohjelmaan. Duodecim 2008 (i tryck).
- Schuerman L et al. Kinetics of the immune response following pneumococcal PD conjugate vaccination. *Vaccine* 2007;25:1953–1961
- Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, Butler JC, Rudolph K, Parkinson A. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007;297:1784–92.
- Sigurdardottir ST et al. Safety and immunogenicity of CRM197 conjugated 9-valent pneumococcal and meningococcal C combination vaccine (9vPncMnCC) administered in two or three primary doses in infancy. In: *Proceedings of the twenty-third annual meeting of the European*

Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Valencia, Spain. Geneva, The European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2005:202.

Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005;365:855–

Tleyjeh IM, Tlaygeh HM, Hejal R, Montori VM and Baddour LM. The impact of penicillin resistance on short-term mortality in hospitalized adults with pneumococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CID* 2006;42: 778–97.

Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H ym. Etiologic diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. *Clin Infect Dis* 2002;34:583-90.

Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368:1495–502.

Wiselöff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MAR, Lövoll Ö, Möller P, Pedersen MK, Kristiansen IS. Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 2006;24:5690–9.

World Health Organization. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group, Switzerland: World Health Organization, 2001.

Åhman H et al. Persistence of anti-pneumococcal antibodies 3 to 4 years after immunization with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine PncCRM in infancy. In: Proceedings of the third international symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD). 2002:

10 BILAGOR

Bilaga 1. Uppgifter om tjänstebeteckning och bindningar för medlemmarna i arbetsgruppen för utredning av pneumokockvaccinering av barn

Arbetsgruppens medlemmar

Namn	Titel	Tjänstebeteckning	Bindningar och datum då dessa anmälts
Harri Saxén	Docent	Chefredaktör	Ja; 25.3.2008
Pekka Honkanen	MD	Projektchef	Nej; 11.4.2008
Tuula Kannas	Hälsovårdare	Hälsovårdare	Uppgift saknas
Irma Koivula	MD	Biträdande överläkare	Ja; 26.3.2008
Krista Korhonen		Hälsocentralsläkare	Ja; 7.6.2007 och 27.3.2008
Pekka Nuorti	Docent	Medicinsk epidemiolog	Nej; 11.4.2008
Ville Peltola	Docent	Barninfektionsläkare	Ja; 27.3.2008
Matti Uhari	Professor	Professor	Ja; 15.4.2008
Hanna Nohynek	MD	Akademiforskare	Ja; 23.11.2007
Heini Salo	Pol.mag.	Forskare	Nej; 23.1.2008

Bilaga 2. Evidensgradering för användning i samband med vaccinationsrekommendationer *

A = Hög evidensstyrka. Vaccinets effekt och säkerhet har påvisats i målgruppen genom flera studier av hög metodologisk kvalitet som gett samstämmiga resultat. Minst en effektstudie (randomiserad kontrollerad prövning) av tillräckligt stor omfattning och med låg risk för systematiska fel.

B = Måttlig evidensstyrka. Minst en studie av hög metodologisk kvalitet eller flera studier av godtagbar kvalitet, immunogenitetsstudier inberäknade.

C = Låg evidensstyrka. Minst en vetenskaplig studie av godtagbar kvalitet, eller flera studier men med motstridiga resultat.

D = Evidens saknas. Inga immunogenitets- eller effektstudier har utförts. Rekommendationen grundar sig på experters tolkning av data som inte uppfyller de krav som ställs på evidensbaserad kunskap. Antagandet om vaccinets skyddseffekt grundar sig på studier som gäller andra grupper.

Graderingen grundar sig på en samlad bedömning av den underliggande evidensen. Vid bedömningen av evidensen till stöd för en rekommendation om vaccinering av en specifik målgrupp har man beaktat samtliga faktorer som påverkar evidensmaterialets kvalitet.

*) Evidensgraderingen baserar sig på den modell som Duodecim har fastställt för användning vid upprättandet av riktlinjer för god medicinsk praxis (www.kaypahoito.fi). Graderingen är modifierad för att kunna tillämpas vid upprättandet av vaccinationsrekommendationer.

Bilaga 3. Länder där PCV7 har tagits in i det allmänna barnvaccinationsprogrammet

	Land	Indikation	Dosering	Vaccinering inleddes	Kommentarer
1	Nederländerna	ID, OM, P	3+1	sommaren 2006	
2	Australien	ID, OM, P	3+0	januari 2005	
3	Bahrain	ID	3+1	2008	
4	Belgien	ID, OM, P	2+1	januari 2007	
5	Bermuda	ID	3+1	oktober 2004	
6	Italien	ID, OM, P	2+1	december 2006	15/20 regioner, >75% av födelsekohorten
7	Storbritannien	ID, OM, P	2+1	september 2006	
8	Kanada	ID, OM, P	3+1, 2+1	januari 2005	Quebec och British Columbia 2+1
9	Grekland	ID, OM, P	3+1	januari 2006	75 % kostnadsersättning, gäller alla barn
10	Kuwait	ID	3+1	oktober 2006	
11	Liechtenstein	ID, OM, P	2+1		
12	Luxemburg	ID, OM, P	3+1	februari 2003	
13	Mexiko	ID, OM, P	2+1	juli 2006	Program riktat till riskbarn i fattiga regioner, 13 % av födelsekohorten
14	Norge	ID, OM, P	2+1	juli 2006	
15	Qatar	ID	3+1	februari 2004	
16	Frankrike	ID, OM, P	3+1	mars 2003	
17	Tyskland	ID, OM, P	3+1	juli 2006	
18	Slovakien		2+1	2008	97 % kostnadsersättning, gäller alla barn < 2 år
19	Schweiz	ID, OM, P	2+1	juli 2006	
20	Danmark	ID, OM, P	2+1	4:e kvartalet 2007	
21	Förenta staterna	ID, OM	3+1	juli 2000	
22	Uruguay	ID	2+1	mars 2008	
23	Venezuela	ID, OM, P	2+1	2008	
24	Irland	ID, OM, P	2+1	september 2008	

ID = invasiv pneumokocksjukdom
 OM =akut mellanöroninflammation

* I Spanien och Arabemiraten rör det sig om regionala program där man tillämpar vaccinationsschemat 3+1. I Madrid vaccineras cirka 60 000 barn. I Dubai och Abu Dhabi vaccineras 42 000 barn (av en födelsekohort på 66 000).